

シリーズ 原因微生物の推定・同定のための検査法 10

血流感染症領域について

うえ はら ゆ き
上 原 由 紀
Yuki UEHARA

はじめに

血流感染症は、感染症のなかでも特に重篤な病態と捉えられる。血流感染症の原因微生物が特定されることは、抗菌薬の選択や投与期間、追加すべき検査や処置といった診療方針の決定に大きく影響するため、臨床検査部としても重点検査項目と位置付けた上で対応する必要がある。診療の成功において微生物検査室が果たす役割は大きいといえる。

本稿では、血流感染症の診断に欠かせない血液培養とその検査結果の活用について概説する。

I. 血液培養が必要な症例

最近の日本の多くの教育医療機関では、学生や研修医、若手医師に対して、「感染症を疑ったら積極的に血液培養を採取すること」という教育がなされていると予想される。

血液培養の陽性化率は感染症の種類によって異なる¹⁾。血液培養が特に必要とされる病態として、まず敗血症が挙げられ、これは原因となる感染症を

問わない。そのほか、自己弁・人工弁の感染性心内膜炎、植込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator：ICD）／ペースメーカー感染、血管内カテーテル感染、血管グラフト感染や透析自己シャント感染といった血管内および血管内人工物感染、敗血症性血栓性静脈炎、椎体・椎間板炎（脊椎炎）や敗血症性関節炎といった整形外科系感染症、髄膜炎、硬膜外膿瘍および脳室－心房シャント感染といった中枢神経感染症、そして発熱性好中球減少症は血液培養が必要な感染症である（表）。日常的に遭遇する頻度が高く血液培養が陽性となりやすい感染症としては、急性腎盂腎炎、急性胆管炎、細菌性肝膿瘍、重症市中肺炎、重症あるいは免疫不全者の蜂窩織炎などが挙げられ、血液培養の良い適応と考えられる。

しかし、救急外来においては、菌血症患者が必ずしも発熱や白血球数増加を認めない事象も報告されている^{2,3)}。血液培養を採取しなくてもよい症例を見極めることは時に難しいため、個人的には血液培養を採取しすぎだという指導や介入を行うことは減多にない。

表 血液培養が特に必要とされる病態

感染症の種類	血液培養が特に必要とされる病態
原因となる感染症を問わない	敗血症、発熱性好中球減少症
血管内および血管内人工物感染	感染性心内膜炎、心臓人工弁、植込み型除細動器／ペースメーカー、血管内カテーテル、血管グラフト、透析自己シャント等の感染症
整形外科系感染症	敗血症性血栓性静脈炎、椎体・椎間板炎（脊椎炎）（インプラントも含む）、敗血症性関節炎（人工関節も含む）
中枢神経感染症	髄膜炎、硬膜外膿瘍、脳室－心房シャント感染



Ⅱ．血液培養の採取

血液培養は、「抗菌薬投与開始前に2セットを異なる穿刺部位から」採取するのが基本とされている。体格上可能であれば、好気性ボトルと嫌気性ボトルの両方で1セットと数え、2セット採取する。

まず、血液培養採取前に抗菌薬が投与されると偽陰性結果となる可能性は容易に想像がつくところである。重症敗血症の状態にある患者においても、先行抗菌薬投与が投与後早期に血液培養の感度を低下させることが報告されている⁴⁾。血液培養は、抗菌薬開始前の採取が原則である。緊急性の高い細菌性髄膜炎や、深部膿瘍、肝胆道系といった検体採取に専門性の高い手技がすぐに実施できない場合では、血液培養だけでも採取しておく後に原因微生物特定助けになる。

血液培養2セットを異なる穿刺部位から採取する目的は、大きく分けて二点ある。一点目は、採取時の皮膚常在菌のコンタミネーションを識別することである。それぞれの穿刺部位に適切な皮膚消毒が実施された上で採取された血液培養2セットにおいては、両方に皮膚常在菌が混入する可能性は低いと考えられ、1/2セットの皮膚常在菌陽性は採取時の汚染とみなすことができる^{5,6)}。

二点目は、総採血量を増やすことにより血液培養の検出感度を上げることである。採取セット数と検出感度に関しては、さまざまな状況下での報告があるが、概ね2セット採取により80～90%強、3セット採取により90～100%の菌血症を診断できると考えられる^{7,8)}。一方、2024年に発生した血液培養ボトル供給障害時の検討では、1セット採取に血液培養を制限した場合、日本国内でも2セット採取時と比較し10～40%の陽性例の見逃しが生じた可能性がある^{9,10)}と試算されている。動脈血と静脈血では陽性率に差がみられないため、侵襲の少ない静脈血採血が優先される¹¹⁾。

穿刺を1か所として2セットの血液培養を採取する試みについても複数の検討がある。1か所穿刺のほうが2か所穿刺よりも血液培養陽性率はやや高まり、コンタミネーションとみなされるものは同等からやや減る、のが現在の理解である^{12,13)}。患者ごと

の採血の困難度合いや受け入れ、そして皮膚常在菌が陽性となった時に過剰治療あるいは治療不足を防ぐため、どのように判断し対応するかをあらかじめ考えた上で、1か所穿刺を検討するのが良いと考えられる。

皮膚常在菌のコンタミネーションを防ぐためには、消毒が肝心である。皮膚消毒に際しては、まず70%アルコール綿で穿刺部位をよくこすって汚れを落とす。日本ではその後0.5%以上のグルコン酸クロルヘキシジン、10%ポピドンヨード、これらに過敏症がある場合は70%アルコールが用いられる。アルコール含有クロルヘキシジンはヨード含有製剤に比較してコンタミネーションが起きにくいとされている^{14,15)}。2か月未満の乳児にはグルコン酸クロルヘキシジンが使用できないため、他の消毒法が必要である。また、血液培養ボトルの検体注入部位も、検体注入前に70%アルコール綿でよく拭き取る必要がある。

血管内留置カテーテル関連血流感染症を疑った場合でも、コンタミネーションが起きやすいカテーテルからの逆流採血はできるだけ避けることとされ、通常通りの血液培養採取がすすめられている。

末梢血とカテーテル逆流血の双方を同時に採取・培養し、カテーテル逆流血の方が2時間以上先に培養陽性となった際にカテーテル関連血流感染症を疑う、という考え方 (differential time to positivity) を用いることがある^{16,17)}。他の感染巣の可能性が低いことが前提であり、カンジダや黄色ブドウ球菌では慎重に適用すべきとされているが、血液悪性疾患等のためカテーテルの入れ替えが直ちに行えない場合に選択される方法である。抜去したカテーテル先端の培養は最近あまり重要視されていない。血液培養の結果が優先されるため、カテーテル先端のみの培養提出がなされないような取り組みが必要である。

Ⅲ．微生物検査室内でのプロセスと新しい検査法の評価

日本の多くの施設で、血液培養ボトルとそれに合う自動血液培養機器がセットで用いられている。自動血液培養機器は連続監視がされており、微生物の増殖によるボトル内の二酸化炭素増加を検知するこ

とによって血液培養陽性を知らせる。検体を注入し終えた血液培養ボトルはできるだけ早く臨床検査部門へ運び、培養を開始する、あるいは適切な環境で保存することが望ましい。血液培養ボトルの冷蔵や冷凍は避けなくてはならない。夜間・休日に臨床検査部門が検体を預からない医療機関では、このことを臨床側に十分周知しておく必要がある。

近年の血液培養ボトルと自動血液培養機器では、一般的な微生物は48時間以内に検出され、真菌やHACEK群 (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) に属するような発育条件の要求性が高い微生物についてもほぼ5日間の培養で検出することが可能である^{18, 19)}。培養期間延長の希望が臨床側からあった場合には、臨床検査部門としては単に依頼を受けて延長するのではなく、想定される微生物名を双方で共有し、培養延長の必要性や最適な検出方法について議論するのが良い。

培養陽性となった血液培養ボトルは、培養機器から抜き取られ、内容の1滴を用いてグラム染色と寒天平板培地での培養が行われる。グラム染色結果は、血流感染症の最も迅速に得られる原因微生物情報であるため、多くの医療機関において臨床検査部門からCritical Action Value、いわゆる「パニック値」として、担当医に電話での迅速報告がなされている。日本でも担当医がグラム染色の結果を受けて有効な抗菌薬に変更するなどの行動が確認されている²⁰⁾。

寒天平板培地上に発育した独立集落（シングルコロニー）は、従来の同定感受性試験に供され、最終結果が報告される。しかし、この検査フローでは同定感受性試験結果が判明するまでに数日を要するため、さまざまな迅速検査法が試みられている。培養陽性ボトル内容を用い、直接質量分析を行って微生物同定を行う方法や、微生物同定と重要な薬剤耐性遺伝子の検出を行う方法などが保険診療上も使用可能であるが、いずれも実施にかかる設備や試薬のコストが高く、後述するように利点を十分活用できる体制づくりが必要である²¹⁾。血液培養陽性ボトル内容を用いて直接ディスク拡散法を実施する方法もあり、米国の臨床検査標準化機構（CLSI）でもその手順を示している²²⁾。しかし、正式な同定感受性試験に加えての診療報酬算定を行うことはできない。

Ⅳ．血液培養と抗菌薬適正使用プログラムの関係

ここまで述べてきたように、血液培養の方法自体は大きく発展し、できるだけ迅速かつ確実に血流感染症の原因微生物を検出・特定し、薬剤感受性についての情報を提供しようという努力が続けられてきた。結果報告を受ける臨床側も結果の迅速性や確実性を活かし、患者の利益に繋げる必要がある。

近年、医療機関内では抗菌薬適正使用プログラム（antimicrobial stewardship program：ASP）が実行されており、血流感染症患者に適切な治療が迅速に行われるためには、血液培養結果に加えて有効なASPが必要であるという報告が多くなっている。例えば、ASPが実行されている医療機関では、培養ボトルからの直接質量分析による微生物同定を加えた検査フローは従来通りの検査フローと比較してアンピシリン耐性のブドウ糖非発酵菌、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* および *Streptococcus* をまとめたグループにおいて、早期に有効な抗菌薬が投与可能であったと報告されている²³⁾。また、培養ボトルからの直接多項目同時検出遺伝子検査を加えた検査フローは従来通りの検査フローと比較して経験的治療に用いる抗菌薬の広域化が早くみられたが、ASPの個別介入がないとその後の抗菌薬の狭域化は早くなかったという報告²⁴⁾がある。同様の複数の結果をまとめたシステマティックレビューとネットワークメタアナリシスによると、迅速診断検査＋抗菌薬適正使用プログラムは、すでに従来検査法＋有効な抗菌薬適正使用プログラムが導入されている場合は、生存率の改善に有効な可能性がある²⁵⁾。最近、米国臨床微生物学会も、血液培養の迅速診断検査は、標的療法開始までの時間と入院期間を短縮するために迅速診断検査と積極的なコミュニケーションを強い推奨として挙げ、死亡率への影響に関するエビデンスはやや弱い迅速診断検査の使用は支持すると述べている²⁶⁾。日本では、すべての医療機関において血液培養陽性ボトルに迅速診断検査を実施するのは難しいと思われる。例えば、筆者の勤務する医療機関では、血液培養グラム染色24時間報告に加えて直接ディスク拡散法による薬剤感受性の仮報



告とASPの活動が加わることにより、血流感染症の原因微生物に対する有効抗菌薬治療の開始に有用であることを確認している²⁷⁾。臨床検査部門では、グラム染色の判定が24時間行えるようにするための苦労が、また費用の問題もあるが、特殊な機器や試薬を必要としないこの方法は比較的実行しやすいと考えられる。

おわりに

グラム染色やディスク拡散法といった古典的手法か、あるいは最新の迅速診断検査法か、いずれを用いるにしても、血流感染症患者の診療に活かすという最終目標を達成するためには、ASPが有効に実行されていることや臨床検査部門と検査を利用する側との良好なコミュニケーションが重要である。

文 献

- 1) Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, et al. Does This Patient Need Blood Cultures? A Scoping Review of Indications for Blood Cultures in Adult Nonneutropenic Inpatients. *Clin Infect Dis*. 2020; **71**(5):1339-1347.
- 2) Seigel TA, Cocchi MN, Saliccioli J, et al. Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection. *J Emerg Med*. 2012; **42**(3):254-259.
- 3) Fu CM, Tseng WP, Chiang WC, et al. Occult *Staphylococcus aureus* bacteremia in adult emergency department patients: rare but important. *Clin Infect Dis*. 2012; **54**(11):1536-1544.
- 4) Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med*. 2019; **171**(8):547-554.
- 5) Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997; **24**(4):584-602.
- 6) Palavecino EL, Campodonico VL, She RC. Laboratory approaches to determining blood culture contamination rates: an ASM Laboratory Practices Subcommittee report. *J Clin Microbiol*. 2024; **62**(2):e0102823.
- 7) Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis*. 2004; **38**(12):1724-1730.
- 8) Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007; **45**(11):3546-3548.
- 9) Hanai S, Shintani C, Higashimoto Y, et al. Restoring the 2-set blood culture practice after the resolution of supply shortage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2025; **46**:1-3.
- 10) Itoh N, Akazawa-Kai N, Okumura N, et al. Impact of BD BACTEC blood culture bottle shortage on performance metrics: An interrupted time-series analysis at a Japanese university-affiliated hospital. *J Infect Chemother*. 2025; **31**(4):102664.
- 11) Levin PD, Hersch M, Rudensky B, Yinnon AM. The use of the arterial line as a source for blood cultures. *Intensive Care Med*. 2000; **26**(9):1350-1354.
- 12) Yu D, Larsson A, Parke Å, et al. Single-Sampling Strategy vs. Multi-Sampling Strategy for Blood Cultures in Sepsis: A Prospective Non-inferiority Study. *Front Microbiol*. 2020; **11**:1639.
- 13) Ekwall-Larson A, Yu D, Dinnézt P, et al. Single-Site Sampling versus Multisite Sampling for Blood Cultures: a Retrospective Clinical Study. *J Clin Microbiol*. 2022; **60**(2):e0193521.
- 14) Barenfanger J, Drake C, Lawhorn J, Verhulst SJ. Comparison of chlorhexidine and tincture of iodine for skin antisepsis in preparation for blood sample collection. *J Clin Microbiol*. 2004; **42**(5):2216-2217.
- 15) Mimoz O, Karim A, Mercat A, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999; **131**(11):834-837.
- 16) Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, et al. Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2005; **35**(4):397-401.
- 17) Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, et al. A randomized and prospective study of three procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis*. 2007; **44**(6):820-826.
- 18) Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol*. 2006; **44**(1):257-259.
- 19) Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis*. 2005; **41**(11):1677-1680.
- 20) Uehara Y, Yagoshi M, Tanimichi Y, et al. Impact of reporting gram stain results from blood culture bottles on the selection of antimicrobial agents. *Am J Clin Pathol*. 2009; **132**(1):18-25.
- 21) Banerjee R, Özenci V, Patel R. Individualized approaches are needed for optimized blood cultures. *Clin Infect Dis*. 2016; **63**(10):1332-1339.

- 22) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 35th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2025.
- 23) MacGowan A, Grier S, Stoddart M, et al. Impact of rapid microbial identification on clinical outcomes in bloodstream infection: the RAPIDO randomized trial. *Clin Microbiol Infect*. 2020; **26**(10):1347-1354.
- 24) Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis*. 2015; **61**(7):1071-1080.
- 25) Peri AM, Chatfield MD, Ling W, et al. Rapid diagnostic tests and antimicrobial stewardship programs for the management of bloodstream infection: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2024; **79**(2):502-515.
- 26) Wolk DM, Parrott JS, Babady NE, et al. Evidence-based laboratory medicine practice guidelines for the diagnosis of bloodstream infections using rapid tests. *Clin Microbiol Rev*. 2025; **38**(3):e0013724.
- 27) Nishiyama M, Osawa K, Nakamura A, et al. The 24-h reporting of Gram stains from positive blood cultures contributes to physician's use of appropriate antimicrobials. *J Infect Chemother*. 2022; **28**(6):836-839.